

**Ergebnisse cytologischer Untersuchungen
in der Krebsfährtsensuche**

Barbara Ovadya

1965

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Ergebnisse cytologischer Untersuchungen in der Krebsfährtenuche

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Ovadya
aus Dresden

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. J. SOOST
Korreferent: Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.1965



INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG	5
B.	MATERIAL UND METHODIK	6
C.	ERGEBNISSE	9
	1. Cytologische Erfolgsquote beim invasiven Collumcarcinom, Corpuscarcinom, gesteigert atypischen Epithel, einfach atypischen Epithel	
	2. Der sog. "falsch positive" Befund	
	3. Der sog. "falsch negative" Befund	
D.	KASUISTISCHER ANHANG	19
E.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	20
F.	ZUSAMMENFASSUNG	24
G.	LITERATURVERZEICHNIS	26

A. EINLEITUNG

Die Cytodiagnostik hat heute als Suchmethode bei der Auffindung von Carcinomen, ganz besonders von Frühfällen, einen festen Platz in den gynäkologischen Kliniken.

Die cytodiagnostischen Ergebnisse im Rahmen der Carcinomsuche an der I. Universitätsfrauenklinik in München von Januar 1958 bis Dezember 1962 zeigen die Arbeitsweise und Resultate dieses cytologischen Labors. Besonders sollen die Leistungsfähigkeit der cytologischen Diagnostik und Treffsicherheit bei präklinischen Carcinomen festgestellt werden.

Gruppe	Untersucht	Erkrankt	Heilung	Tot
I	1000	100	900	100
II	2000	200	1800	200
III	3000	300	2700	300
IV	4000	400	3600	400
V	5000	500	4500	500
VI	6000	600	5400	600
VII	7000	700	6300	700
VIII	8000	800	7200	800
IX	9000	900	8100	900
X	10000	1000	9000	1000

B. MATERIAL UND METHODIK

Zur statistischen Auswertung stand für diese Arbeit das Material aus dem Zeitraum Januar 1958 bis Dezember 1962 zur Verfügung.

Cytologische Abstriche werden in das cytologische Labor der I. Universitätsfrauenklinik mit vorgedrucktem Fragebogen geschickt, von denen diejenigen aus der Klinik und von ausserhalb unterschiedlich gekennzeichnet sind. Auf diesen Befundzetteln stehen Bemerkungen über die Anamnese, Abstrichart und die klinische Diagnose bzw. Portiobefund. Ein Durchschlag mit dem cytologischen Ergebnis wird an den Einsender zurückgeschickt. Von jeder Patientin mit dem Befund Papanicolaou III, IV oder V wird im Labor eine Lochkarte zur statistischen Erfassung angelegt.

Für die Bearbeitung des Themas wurden die schon vorhandenen Karteikarten überprüft und die noch fehlenden angelegt. Bei vielen Kranken musste der Befund noch abgeklärt werden. Dafür wurden die Patientinnen zur Kontrolluntersuchung in die Ambulanz bestellt. Für die statistische Auswertung haben wir nicht immer nur den ersten Abstrich gewertet, wie z. B. Burghardt aus der Grazer Universitätsklinik es tat.

Der Sinn der Cytologie liegt darin, einen zweifelhaften Befund zu wiederholen oder einen Verdacht zu verstärken. Demnach wurde z. B. ein zweimaliger cytologischer Befund von Pap. III mit abschliessendem Pap. IV in der Statistik als Pap. IV gewertet.

Seit Einrichtung des cytologischen Labors im Jahre 1958 bis Dezember 1962 wurden 37463 Präparate von 32046 Patientinnen untersucht. Die Zahl der cytologischen Abstriche von fünf Jahren setzt sich aus Abstrichen aus der Klinik mit angeschlossener Ambulanz und denen von ausserhalb geschickten zusammen (Praktiker und Fachärzte).

Die Patientenzahl aus der Klinik und von ausserhalb zeigt folgende Steigerung in den einzelnen Jahren:

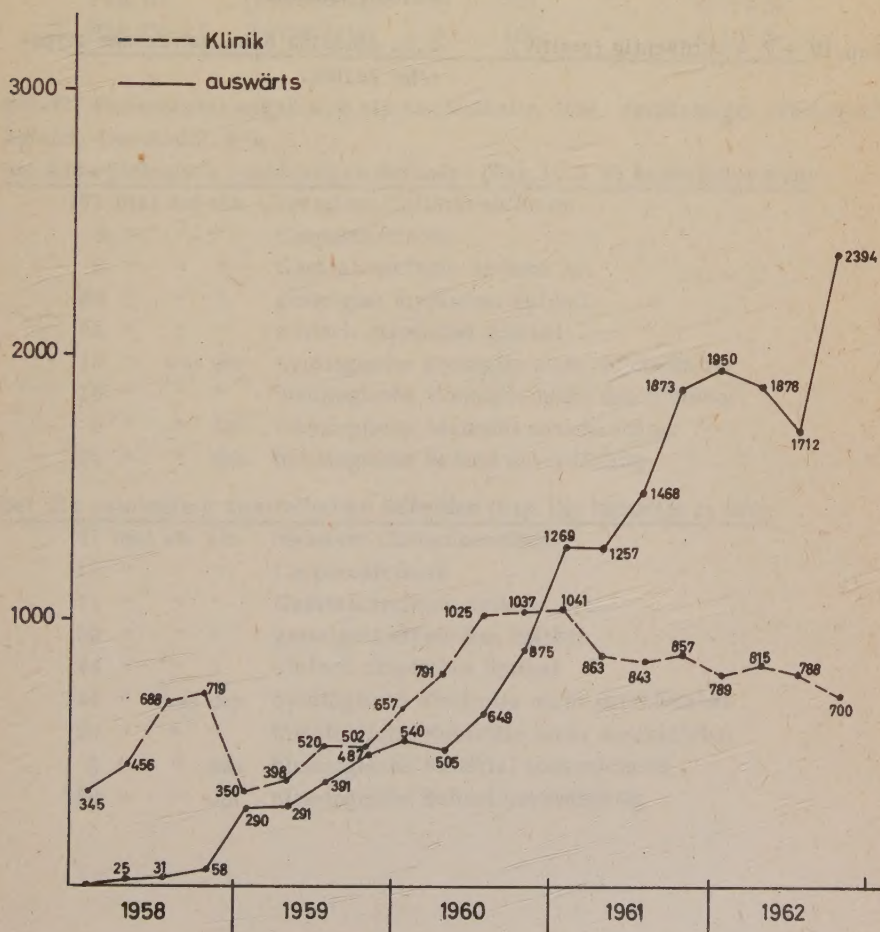
TABELLE 1

Jahr	Patientinnen	Klinik	auswärts
1958	2332	2228	4
1959	3224	1765	1459
1960	5979	3410	2569
1961	9471	3604	5867
1962	11036	3102	7934

Im Jahre 1958 stammten die Patientinnen, die zur cytologischen Untersuchung kamen, überwiegend aus der Klinik. Im folgenden Jahr ergab sich eine ständi-

ge Zunahme der cytologischen Untersuchungen, und zwar sowohl der aus der Klinik als auch der von auswärts stammenden. Bis 1960 war das Verhältnis der Patientenzahl aus Klinik und von auswärts ungefähr gleich. Danach nahm die Zahl der von auswärts geschickten Patientinnen ständig zu und die der Klinik gering ab. Ende des Jahres 1962 betrug die Patientenzahl aus der Klinik weniger als ein Drittel im Vergleich der von auswärts.

Die vierteljährliche Zunahme der Patientenzahl von Klinik und von auswärts zeigt die Kurve:

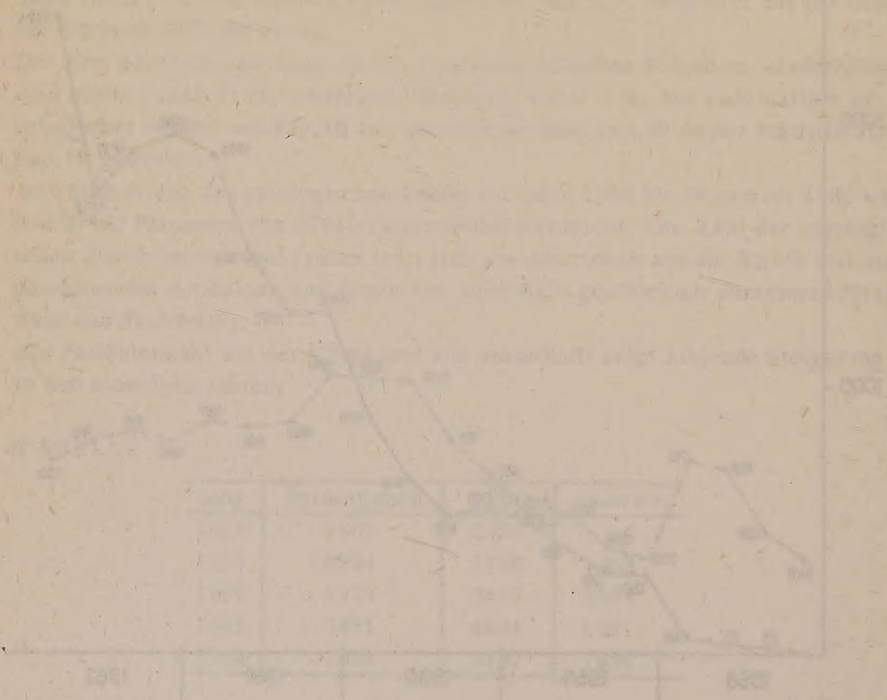


Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden bei der statistischen Auswertung die Gruppen Pap.I und II als unverdächtig (negativ), die Gruppen Pap.IV und V als verdächtig (positiv) zusammengefaßt.

Pap.I + II = unverdächtig (negativ), d.h. ausschließlich normale Zellen oder einige abnorme, aber unverdächtige Zellen.

Pap.III = zweifelhaft d.h. Zellen, die weder eindeutig gutartig noch als atypische bezeichnet werden können.

Pap.IV + V = verdächtig (positiv), d.h. einzelne bzw. zahlreiche atypische Zellen.



C. ERGEBNISSE

Im Zeitraum vom Januar 1958 bis Dezember 1962 wurden im cytologischen Labor der I. Universitätsfrauenklinik 37463 Präparate von 32046 Patientinnen untersucht.

TABELLE 2

Zahlenmässige Verteilung der cytologischen Befunde				
Pap. I + II	(unverdächtig)	=	31119 Patientinnen	
Pap. III	(zweifelhaft)	=	521 "	= 1,6 %
Pap. IV + V	(verdächtig)	=	406 "	= 1,3 %

Bei 927 Patientinnen ergab sich ein zweifelhafter bzw. verdächtiger cytologischer Befund. Das sind 2,9 %.

Bei 406 cytologisch verdächtigen Befunden (Pap. IV + V) handelte es sich:

171 mal um ein	invasives Collumcarcinom
8 " " "	Corpuscarcinom
8 " " "	Genitalcarcinom anderer Art
89 " " "	gesteigert atypisches Epithel
68 " " "	einfach atypisches Epithel
13 " war die	cytologische Kontrolle nicht durchführbar
10 " " "	histologische Kontrolle nicht durchführbar
9 " " das	histologische Material unzureichend
30 " " der	histologische Befund unverdächtig

Bei 521 cytologisch zweifelhaften Befunden (Pap. III) handelte es sich:

77 mal um ein	invasives Collumcarcinom
16 " " "	Corpuscarcinom
11 " " "	Genitalcarcinom anderer Art
39 " " "	gesteigert atypisches Epithel
44 " " "	einfach atypisches Epithel
144 " war die	cytologische Kontrolle nicht durchführbar
20 " " "	histologische Kontrolle nicht durchführbar
2 " " das	histologische Material unzureichend
168 " " der	histologische Befund unverdächtig

TABELLE 3

Definitive Aufteilung der 927 cytologisch zweifelhaften und verdächtigen Abstriche gefunden unter 32046 cytologisch untersuchten Patientinnen.

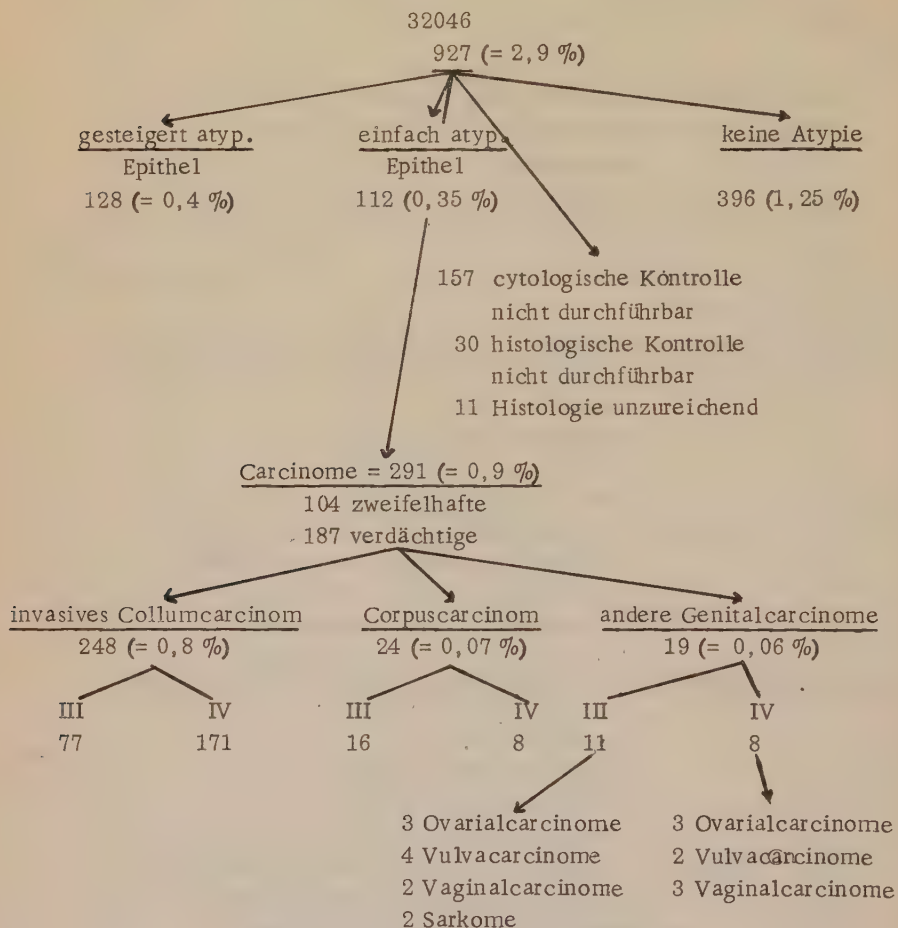


TABELLE 4

Treffer sicherheitshöhe bei den gefundenen Carcinomen und atypischen Epithelien

Art der histologischen Veränderungen	Pat. zahl	davon cyt. Pap. III-V	%-ualer Anteil (= Genauigkeit)
invasives Collum Ca	267	248	92,9 %
Corpus Ca	32	24	75 %
gesteigert atyp. Ep.	138	128	92,8 %
einfach atyp. Epithel	121	112	92,7 %

Im Zeitraum von 5 Jahren wurden durch die Cytologie beim

invasiven Collumcarcinom 248 von 267

Corpuscarcinom 24 32

gesteigert atyp. Epithel 128 138

einfach atyp. Epithel 112 121 erfasst.

Die Genauigkeit beträgt beim invasiven Collumcarcinom 92,9 %. Sie rangiert in der durchschnittlichen Treffer sicherheitshöhe anderer Autoren (Limburg, Stoll, Janisch und Kremer, Stüper). Die Genauigkeit beträgt bei

Janisch und Kremer für das	invas. Collum Ca	gesteigert atyp. Epithel
Stüper	93,4 %	92,5 %
	92,8 %	-

Wie hoch ist der Prozentsatz der nur durch die Cytologie entdeckten Carcinome oder Atypien?

TABELLE 5

Cytologische Erfolgsquote für das invasive Collumcarcinom (= 248)

	cytol. Erfolgsquote = präklinisch		cytol. Abklärung (Mv + Blutung)		cytologische Ergänzungsuntersuchung
Pap.	nur cyt. entdeckt	+ auch kolposkopisch entdeckt			
III	32	21	56	28	31
IV	28	7	20	11	14
Summe	60	28	76	39	45

(Mv bedeutet - makroskopisch verdächtig)

Von den 248 in den Jahren 1958-62 cytologisch diagnostizierten invasiven Collumcarcinomen waren 45 bereits vorher klinisch als Carcinom diagnostiziert worden.

Bei 115 Patientinnen lag ein verdächtiger Befund an der Portio oder eine Blutung vor. Die weitere Abklärung erfolgte auf Grund des cytologischen Befundes (Pap. III-V). 88 Collumcarcinome können als reine cytologische Erfolgsquote gelten und waren präklinisch.

Von denen hatten 28 auch einen verdächtigen kolposkopischen Befund.

Von 248 invasiven Collumcarcinomen waren also 88 präklinisch (= 35 %).

Der Prozentsatz der cytologischen Erfolgsquote (= präklinisch) in Beziehung zur Gesamtzahl der Patientinnen gesetzt 0,3 %.

Von den 88 präklinischen invasiven Collumcarcinomen waren:

Stadium I	= 38 Fälle	= 43 %
Stadium II	= 17 "	= 19 %
Stadium III	= 12 "	= 14 %
Recidivcarcinome	= 4 "	= 5 %
nicht klärbar	= 17 "	= 19 %

TABELLE 6

Cytologische Erfolgsquote für das gesteigert atypische Epithel (= 128)

	cytol. Erfolgsquote = präklinisch		cytol. Abklärung (Mv + Blutung)		cytologische Ergänzungsuntersuchung
Pap.	nur cytol. entdeckt	+ auch kolpos- kopisch entdeckt			
III	17	9	6	6	1
IV	46	16	11	14	2
Summe	63	25	17	20	3

Von 128 in den Jahren 1958-62 diagnostizierten gesteigert atypischen Epithelien waren 3 bereits vorher bekannt. 37 wurden durch die cytologische Untersuchung weiter abgeklärt.

88 gelten als reine cytologische Erfolgsquote und waren präklinisch. Von denen hatten auch 25 einen kolposkopisch verdächtigen Befund.

Von 128 gesteigert atypischen Epithelien waren 88 präklinisch (= 69 %).

Der Prozentsatz der cytologischen Erfolgsquote in Beziehung zur Gesamtzahl der Patientinnen gesetzt beträgt 0,3 %.

TABELLE 7

Cytologische Erfolgsquote für das einfach atypische Epithel (= 112)

	cytol. Erfolgsquote = präklinisch		cytol. Abklärung (Mv + Blutung)	
Pap.	nur cytol. entdeckt	+ auch kolpos- kopisch entdeckt		
III	25	6	3	10
IV	44	8	8	8
Summe	69	14	11	18

Von 112 in den Jahren 1958-62 cytologisch entdeckten einfach atypischen Epithelien wurden 29 durch die cytologische Untersuchung abgeklärt.

83 gelten als reine cytologische Erfolgsquote und waren präklinisch.

Von denen waren 14 auch kolposkopisch verdächtig.

Von 112 einfach atypischen Epithelien waren 82 präklinisch (= 74 %).

Der Prozentsatz der cytologischen Erfolgsquote in Beziehung zur Gesamtzahl der Patientinnen gesetzt beträgt 0,3 %.

TABELLE 8

Cytologische Erfolgsquote für das Corpuscarcinom (= 24)

Pap.	cytol. Erfolgsquote = präklinisch	cytol. Abklärung (Blutung)	cytologische Ergänzungsuntersuchung
III	6	8	2
IV	1	3	4
Summe	7	11	6

Von den 24 in den Jahren 1958-62 cytologisch entdeckten Corpuscarcinomen waren 6 bereits vorher bekannt.

11 wurden durch die cytologische Untersuchung weiter abgeklärt.

7 gelten als reine cytologische Erfolgsquote und waren präklinisch. Davon waren 2 primäre Cervixhöhlencarcinome und 1 atypischer Polyp.

Der Prozentsatz der cytologischen Erfolgsquote in Beziehung zur Gesamtzahl der Patientinnen gesetzt beträgt 0,02 %.

TABELLE 9

Zusammenfassung

	Collum Ca	gest. atyp. Epithel	einf. atyp. Epithel	Corpus Ca
klinisch manifeste Befunde	45 (1,4‰)	3 (0,1‰)	-	6 (0,2‰)
klinisch verdächtige Befunde (Mv, Blutung)	115 (3,6‰)	37 (1,2‰)	29 (0,9‰)	11 (0,7‰)
Präklinische Befunde				
nur cytol. entdeckt	60 (1,9‰)	62 (1,9‰)	69 (2,2‰)	7 (0,2‰)
auch kolposkopisch verdächtig	28 (0,9‰)	25 (0,8‰)	14 (0,4‰)	-
Summe	248 (7,8‰)	128 (4 ‰)	112 (3,5‰)	24 (0,8‰)

Die Promillberechnung ist auf die Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen bezogen.

DER SOGENANNT "FALSCH POSITIVE" BEFUND

Unter einem sogenannten "falsch positiven" Befund versteht man einen cytologischen Befund, der mit Pap. III, IV oder V beurteilt wurde, bei dem aber kein Carcinom oder Atypie nachgewiesen werden konnte.

Die Ursachen für "falsch positive" cytologische Befunde können sein:

1. Die cytologisch positiven Befunde sind durch andere Veränderungen als von einem Carcinom oder einer Atypie zu erklären.
2. Fehler des Untersuchers
3. Das Carcinom oder die Atypie wurden histologisch nicht gefunden, sei es, dass das histologische Präparat nicht genügend aufgeschnitten wurde, oder, dass die Gewebsentnahme an falscher Stelle erfolgte.

TABELLE 10

Aufgliederung der "falsch positiven" Befunde

	von 406 cyt. verdächtigen Befunden waren: (Pap. IV + V)	von 521 cyt. zweifelhaften Befunden waren: (Pap. III)	Summe	% der Gesamtzahl
histol. Befund unverdächtig	30 (26)	168 (172)	198	0,6
histol. Material unzureichend	9	2	11	0,03
histol. Kontrolle nicht durchführ- bar	10	20	30	
cytol. Kontrolle nicht durchführ- bar	13	144	157	0,6

Die Zahl in Klammer bedeutet, dass in 4 Fällen mit unverdächtiger Histologie der cytologischen Befunde von Pap. IV in Pap. III korrigiert wurden.

Bei 198 cytologisch verdächtigen oder zweifelhaften Befunden (Pap. III-V) waren kein Carcinom oder Atypie nachweisbar. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patientinnen sind das 0,6 %. Legt man nur die "falsch positiven" Befunde von Pa. IV und V zu Grunde, da ja Pap. III als "zweifelhaft" beurteilt wird, so beträgt der Prozentsatz der "falsch positiven" Abstriche nur 0,09 %. Bei 11 Patientinnen war das histologische Material unzureichend (= 0,03 %). Das ist ein hoher Prozentsatz. Oft werden histologische Materialien eingesandt, die eine optimale Untersuchung nicht gestatten. So gibt es z. B. im Konisationsmaterial der Portio kein Epithel mehr oder nur verbranntes Gewebe. Manchmal wird auch nur Abrasionsmaterial eingeschickt. Als Beispiel sei folgender Fall erwähnt:

Die Patientin H. hatte Ende 1962 einen verdächtigen cytologischen Befund. Die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials ergab nur hyperplastische Schleimhaut. Für das Frühjahr 1963 wurde eine histologische Kontrolle vorgeschlagen, wobei sich dann aber schon ein infiltratives Plattenepithelcarcinom herausstellte.

Bei 187 Patientinnen mit cytologisch verdächtigen oder zweifelhaften Befunden war keine Kontrolle möglich. Obwohl die Patientinnen auf die Bedeutung eines cytologisch verdächtigen Befundes hingewiesen wurden, lehnten sie eine Klärung oder Behandlung ab. Bei 7 Patientinnen erhielten wir die Antwort, sie würden

sich wohlfühlen und deshalb nicht mehr zur Untersuchung kommen. Es ist oft nicht nur die Indolenz der Patientinnen, sondern auch die Krebsfurcht und die Angst vor der Gewissheit. Die unkontrollierbaren Befunde muss man zur Zahl der "falsch positiven" Abstriche hinzurechnen. Die Zahl der "falsch positiven" Befunde beträgt somit 396.

Der Prozentsatz der "falsch positiven" Fälle in Beziehung zur Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen gesetzt beträgt 1,2 %. Legt man nur die Befunde von Pap. IV und V zu Grunde, so beträgt der Prozentsatz der "falsch positiven" Fälle 0,2 %.

Was lag histologisch bei den 198 verdächtigen und zweifelhaften Befunden (Pap. III-V) vor, bei denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde:

TABELLE 1

	Pap. III	Pap. IV + V
Portioerosion	57 (29 %)	18 (9 %)
nichts Malignes	38 (19 %)	4
entzündliche Portioerosion	21 (11 %)	2
Cervixpolypen	13 (7 %)	2
Endometritis, Cervicitis	11 (6 %)	-
glandulär-cystische Hyperplasie	9	1
atrophisches Endometrium	9	1
Endometriose	3	1
Leukoplakie	2	-
Salpingitis	1	1
Gartner'sche Cyste	1	-
Abortreste	2	-
nach Radium-Röntgen	1	-

Alle Fälle, bei denen der cytologische nicht mit dem histologischen Befund übereinstimmte, wurden kontrolliert. Es waren zwar zur statistischen Auswertung für die Cytologie nur die ursprünglichen unkorrigierten Befunde und für die Histologie die korrigierten Befunde gewertet worden, aber die Ergebnisse nach nochmaliger Durchsicht der cytologischen Präparate sind interessant:

TABELLE 12

Übersicht über das Korrekturergebnis der cytologischen Befunde

Art der histologischen Veränderung	Pap. IV + V	Pap. III	Pap. I + II	Summe
Collumcarcinom	171 (175)	77 (79)	19 (13)	267
gesteigert atyp. Epithel	89 (91)	39 (41)	10 (6)	138
einfach atyp. Epithel	68 (-)	44 (49)	9 (4)	112
Corpuscarcinom	8 (-)	16 (17)	8 (7)	32

Die Zahlen ohne Klammer zeigen die ursprünglichen cytologischen Befunde. Die in Klammer gesetzten bedeuten die Korrekturen nach gründlicher Durchsicht der cytologischen Präparate (Fehler des Untersuchers).

Bei der Kontrolle von cytologischen Präparaten wurde auch eine fast verhängnisvolle Verwechslung bei der Patientin W. festgestellt. Sie hatte einen einwandfrei verdächtigen ersten Abstrich und zwei darauffolgende waren sicher Pap. II. Bei der Nachforschung stellte sich heraus: Das erste Präparat war von auswärts mit einem anderen eingesandt worden. Durch ungenügende Verpackung waren diese beiden Präparate aneinander gehaftet. Der erste Befund mit Pap. IV war ein Abklatsch des miteingesandten anderen Präparates, das in Wirklichkeit Pap. IV war. Dieses Präparat hatte den eigentlichen Abstrich vollkommen überdeckt.

Bei 27 Patientinnen mit bestätigtem cytologischen Befund wurden die histologischen Präparate kontrolliert. Bei dieser Durchsicht der histologischen Präparate wurden bei 15 Patientinnen 10 mal ein gesteigert atypisches und 5 " " einfach atypisches Epithel gefunden.

Bei 12 Fällen fand sich bei der Durchsicht der histologischen Präparate keinerlei Anhalt für atypisches Epithel. Diese histologischen Präparate wurden nachgeschnitten, wobei sich folgendes Ergebnis ergab:

1. 3 histologische Präparate mit einfach atypischem Epithel
2. 7 " " hatten erneut nichts Atypisches
3. 2 " " waren unzureichend.

DER SOGENANNT "FALSCH NEGATIVE" ABSTRICH

Unter einem sog. "falsch negativen" Abstrich versteht man einen cytologisch unverdächtigen (negativen) Befund beim Vorliegen eines Carcinomes oder atypischen Epithels.

Unter 31119 Patientinnen mit unverdächtigen cytologischen Befunden wurden entdeckt:

19 invasive Collumcarcinome	= 7,1 %
8 Corpuscarcinome	= 25,0 %
10 gesteigert atypische Epithelien	= 7,8 %
9 einfach atypische Epithelien	= 8,0 %

Die Zahl der Fehldiagnosen wird in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl der im Zeitabschnitt gefundenen Carcinome.

Nach Kenntnis der histologischen Diagnose wurden die cytologischen Präparate von den Patientinnen mit einem Carcinom oder atypischen Epithel nochmals durchgemustert, um Fehler von unerfahrenen Untersuchern zu finden. Wurden auch bei gründlicher Durchsicht der cytologischen Präparate keine atypischen Zellen entdeckt, so wurden diese Fälle als Fehler der Methode gewertet. Dabei handelt es sich meistens um Entnahmefehler, wobei an Entnahme an falscher Stelle oder vorheriges Abwischen der Portio oder Spülung zu denken ist. Grosse exophytisch wachsende Carcinome schilfern eher nekrotische Zellen als atypische ab und können ebenfalls einen "falsch negativen" Befund verursachen.

TABELLE 13

"Falsch negative" Befunde

	Fehler des Untersuchers	Fehler der Methode
19 invasive Collumcarcinome	6	13 (4,9 %)
8 Corpuscarcinome	1	7 (22 %)
10 gesteigert atyp. Epithelien	4	6 (4,4 %)
9 einfach atyp. Epithelien	5	4 (3,6 %)

Bei 19 von 267 invasiven Collumcarcinomen (= 7,1 %) wurde cytologisch nicht die richtige Diagnose gestellt. Nach Ausschluss des Fehlers durch den Untersucher bleiben 13 Fälle, die als Fehler der Methode zu rechnen sind.

Bei 8 von 32 Corpuscarcinomen (= ein Viertel) wurde cytologisch nicht die richtige Diagnose gestellt. Nach Ausschluss des Fehlers durch den Untersucher bleiben 7 Fälle, die als Fehler der Methode zu rechnen sind.

Bei 10 von 138 gesteigert atypischen Epithelien (= 7,8 %) wurde cytologisch nicht die richtige Diagnose gestellt. Nach Ausschluss des Fehlers durch den Untersucher bleiben 6 Fälle, die als Fehler der Methode zu rechnen sind.

Bei 9 von 121 einfach atypischen Epithelien (= 8 %) wurde cytologisch nicht die richtige Diagnose gestellt. Nach Ausschluss des Fehlers durch den Untersucher bleiben 4 Fälle, die als Fehler der Methode zu rechnen sind.

E. KASUISTISCHER ANHANG

Wie wichtig eine weitere cytologische Kontrolle auch nach gynäkologischer Operation ist, zeigen 2 Fälle, bei denen sich am Scheidenabschluss ein Plattenepithelcarcinom entwickelte.

Fall I (Patientin K., Elisabeth, geb. 20.4.13, Journal-Nr.: 28813)

Bei ihr ergaben sich im Januar 1959 zweimal cytologisch verdächtige Abstriche. Die durchgeführte Konisation ergab "einfach atypisches Epithel". Danach waren die cytologischen Abstriche weiterhin verdächtig. Nach 1960 durchgeführter Uterusexstirpation wurde die einfache Atypie an der Portio bestätigt. Die Nachkontrollen ergaben während zwei Jahren 8 mal zweifelhafte und 8 mal verdächtige cytologische Ergebnisse. Ende des Jahres 1962 wurde bei der Patientin ein Plattenepithelcarcinom am Scheidenabschluss festgestellt.

Fall II (Patientin W., Maria, geb. 31.7.24, Amb.-Nr.: 4017/59)

Diese Patientin hatte im Sommer 1958 Pap.III- und Pap.IV-Befunde. Die Totaloperation stellte nur eine Atypie an der Portio fest. Die Nachkontrollen mit 3 mal Pap.III und 4 mal Pap.IV erstreckten sich auch hier von 1960 - Dezember 1962. Zu diesem Zeitpunkt ergab die Histologie ein Plattenepithelcarcinom am Scheidenabschluss.

Nach Konisation mit Befunden von atypischen Epithelien sollten weitere cytologische Kontrollen gefordert werden. Zwei Beispiele zeigen, wie sich nach einem Jahr nach Konisation ein invasives Collumcarcinom entwickelt hatte.

Fall III (Patientin H., Frieda, geb. 27.6.96, Amb.-Nr.: 4402/59)

Nach zwei eindeutig verdächtigen cytologischen Befunden im Sommer 1960 bestätigte die Konisation ein gesteigert atypisches Epithel. Die Kontrollen über ein halbes Jahr ergaben weiterhin verdächtige cytologische Abstriche und die erneute Konisation wieder eine Atypie an der Portio. Bis in den Sommer 1961 sind die cytologischen Kontrollen weiterhin verdächtig. Nach einem Jahr wurden dann bei der histologischen Untersuchung ein Plattenepithelcarcinom festgestellt.

Fall IV (Patientin W., Annemarie, geb. 10.9.12, Histologie laut Mitteilung von Dr. Kratz)

Bei ihr erstreckten sich die cytologischen Kontrollen über ein Jahr. Nach zweimaligen Pap.IV-Befunden wurde im Sommer 1961 ein gesteigert atypisches Epithel festgestellt. Danach ergaben sich wieder viele cytologisch verdächtige Befunde bis in den Sommer 1962, wo dann ein invasives Plattenepithelcarcinom festgestellt wurde.

E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse bei der cytologischen Carcinomsuche in der I. Universitätsfrauenklinik können mit denen anderer Kliniken nur bedingt verglichen werden, da die Zusammenstellung der Ergebnisse in den einzelnen Kliniken von ganz verschiedenen Gesichtspunkten stattfindet. Der Aufbau der Statistiken ist nicht einheitlich. Immer wieder werden Prämissen für eine einheitliche Statistik gefordert (Stoll und Navratil).

Besonders deutlich sind die Abweichungen der Ergebnisse durch verschiedene Zusammensetzung des Patientengutes. Die Ergebnisse von Reihenuntersuchungen dürfen nicht mit den Ergebnissen eines der Klinik angeschlossenen cytologischen Labors verglichen werden, das ja im Wesentlichen gezielte Abstriche untersucht.

Grundsätzlich muss das gesteigert atypische Epithel vom echten invasiven Col-
lumcarcinom getrennt werden.

Die Schwierigkeiten bei einem grossen cytologischen Labor mit umfangreichem Einzugsgebiet liegen eben auch darin, dass die histologische Bewertung in ganz verschiedenen Händen liegt. Die Selbstverarbeitung des histologischen Materials ergibt eine grössere Zahl von gefundenen Frühstadien (Mestwerdt).

Eine erhebliche Uneinigkeit besteht immer noch bei der Festlegung vom Begriff "präklinisch". Die präklinischen Carcinome sollten gesondert in den Statistiken erfasst werden. Stüper, Gansau, Nevinny-Stickel und Stoll meinen, dass nur so eine echte Erfolgsstatistik für eine Suchmethode aufgestellt werden kann. Die Zahl der präklinischen Carcinome schwankt in den Veröffentlichungen und ist abhängig vom Begriff "präklinisch". Hamperl und Kaufmann haben die Frühstadien mit fraglicher bzw. beginnender Invasion und ebenso Fälle des Stadiums 0, die mittels der übrigen klinischen Untersuchungsmethoden nicht entdeckt wurden, als präklinische Carcinome bezeichnet. So ergaben sich nach Burghard im Jahre 1954/55 in der Grazer Universitätsklinik 1 präklinisches Carcinom auf 66 Patientinnen (= 1,5 %), was verglichen mit unseren Ergebnissen eine ausgesprochen hohe Erfolgsziffer ist. Dabei ist zu sagen, dass die präklinischen Fälle vom gesteigert atypischen Epithel (sogenanntes Stadium 0) im Ergebnis enthalten sind.

Wir haben ebenso wie Stoll alle Fälle, die anamnestisch symptomlos und klinisch unverdächtig waren als präklinisch registriert. Diejenigen Fälle, die durch die Kolposkopie und Cytologie entdeckt wurden, sind als präklinisch im weiteren Sinne gewertet worden. Als echte cytologische Erfolgsquote sind die präklinischen Fälle anzusehen, die nur durch die Cytologie entdeckt wurden. Dabei wurde jedoch streng zwischen invasivem Carcinom und gesteigert- bzw. einfach atypischem Epithel unterschieden.

TABELLE 14

Präklinische Fälle bei Carcinomen und Atypien

von 248 cytologisch erkannten invas. CollumCa	= 88	präklinisch	= 35 %
" 128 " " gesteigert atyp. E.	= 88	"	= 69 %
" 112 " " einfach atyp. E.	= 83	"	= 74 %

Deutlich sieht man den Anstieg der präklinischen Entdeckungen beim gesteigert und einfach atypischen Epithel. Darin kann ein besonderer Erfolg der Cytologie gesehen werden, denn gerade sie stellen die fakultativen Vorstadien zum Carcinom dar und sind durch relativ einfache Massnahmen zu beseitigen.

Die Zahl der präklinischen Fälle beim invasiven Collumcarcinom war bei uns sehr hoch verglichen mit den Angaben anderer Autoren:

Stoll	-	4,3 %	das sind	9	von	206
Graham, Meigs	-	8,5 %	"	38	"	432
Hecht	-	13,4 %	"	15	"	112
wir erhielten	-	35 %	"	88	"	248.

Bei den anderen Autoren wurden die Patientinnen auf Grund nur eines cytologisch verdächtigen Befundes der histologischen Diagnostik zugeführt. In ihren Angaben sind ausserdem die präklinischen Fälle vom gesteigert atypischen Epithel enthalten. Die Unterschiede der präklinisch gefundenen Carcinome können weiterhin noch so erklärt werden, dass

1. das Patientengut bei den angeführten Autoren ganz unterschiedlich war. Im eigenen Material sind keine Reihenuntersuchungen Gesunder.
2. die diagnostischen Fähigkeiten des behandelnden Arztes bei der Deutung verdächtiger Portiobefunde eben sehr verschieden sind.

TABELLE 15

Vergleich der präklinischen Erfolgsrate bei den einzelnen Autoren:

	1 präklinisches Carcinom auf jede x. Patientin
UFK Frankfurt (Cramer)	1810.
Uni. Heidelberg (Stoll)	1000.
Uni. Graz 1954 (Burghardt)	66.
cytol. Zentrallabor Dortmund	143
I. Uni. Frauenklinik München 1958-62	364.

Bei einer untersuchten Patientinnenzahl von 32046 und bei 88 entdeckten präklinischen Collumcarcinomen kommt ein präklinisches Carcinom auf 364 Patientinnen.

TABELLE 16

Vergleich des Verhältnisses klinisch : präklinischen Collumcarcinomen bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen.

Die Angaben stammen von verschiedenen grossen cytologischen Untersuchungsstellen.

Collumcarcinome	UFK Graz (13355)	Zentrallabor Dortmund (5111)	Ca deductiv clink Los Angeles (12116)	UFK Heidelberg Poliklinik (15809)	I. Uni. Frauenklinik München (32046)
klinisch manifest	289 (2,2 %)	182 (3,2 %)	52 (0,5 %)	536 (3,5 %)	160 (0,5 %)
präklinisch	50 (0,4 %)	41 (0,7 %)	16 (0,1 %)	16 (0,1 %)	88 (0,3 %)

Mit 0,3 % entdeckten präklinischen Collumcarcinomen liegen wir ungefähr in der Mittel der verschiedenen anderen Angaben.

Die "falsch negativen" Befunde werden üblicherweise in Beziehung zur Gesamtzahl der Carcinome oder atypischen Epithelien gesetzt. Nieburg und Pund bezogen noch die "falsch negativen" Abstriche auf die Gesamtfälle. Als "falsch negativ" wurden nur die Abstriche mit dem Befund Pap. II bei vorhandenem Carcinom oder einer Atypie bezeichnet. Janisch und Kremer bezogen auch die Befunde Pap. III zu den "falsch negativen", was nicht berechtigt erscheint.

Übersicht der cytologischen Fehlerbreite der "falsch negativen" Abstriche bei den einzelnen Autoren:

Walz	- 13,7 %
Muth	- 9,5 %
Stüper	- 9,0 %
Stoll	- 8,9 %
Duce University USA	- 8,5 %
Graham	- 7,7 %
Cramer	- 6,4 %
Berger	- 5,5 %

Bei diesen Angaben ist zu berücksichtigen, dass die Carcinomlokalisierung nicht getrennt ausgewertet wurde, was natürlich nur einen unzulänglichen Vergleich zulässt. Die "falsch negativen" Befunde beim Collumcarcinom an der I. Univer-

sitätsfrauenklinik München mit 7,1 % stimmen am besten mit der Angabe von Siegel 7 % überein.

Vergleich der "falsch negativen" Befunde vom gesteigert atypischen Epithel mit anderen Autoren:

UFK Hamburg	- 14 %
Duce Uni. USA (Cruyler)	- 17 %
Vincent Memorial USA (Graham)	- 14 %
eigene Ergebnisse	- 7,8 %

Die eigenen Ergebnisse erscheinen sehr viel günstiger. Dabei ist zu berücksichtigen, dass unsere Untersuchungen aus den letzten Jahren stammen, während die Vergleichszahlen von den drei anderen grossen Untersuchungsstellen schon 1955 von Siegel angegeben wurden.

Vergleich der "falsch negativen" Befunde beim Adenocarcinom des Corpus uteri:

UFK Hamburg	- 27 %
Duce Uni. USA	- 25 %
Vincent Memorial Hospital	- 24 %
eigene Ergebnisse	- 25 %

Bei einem Viertel aller Corpuscarcinome konnte mit dem cytologischen Abstrich nicht die richtige Diagnose gestellt werden.

Die Zahl der "falsch positiven" Befunde wird auf die Gesamtzahl der unverdächtigen (negativen) cytologischen Abstriche bezogen. Zu diesen gehören Abstriche nach Pap. III-V, bei denen sich kein pathologischer histologischer Befund ergab.

Vergleich der "falsch positiven" Ergebnisse mit den Angaben anderer Autoren:

Meyberg	- 9,5 %
Stüper	- 7,1 %
Vincent Memorial Hospital	- 5,8 %
Stoll	- 5,6 %
Siegel (Hamburg)	- 5,3 %
Muth	- 4,6 %
Duce Uni. USA	- 0,4 %
Kremer (Wien)	- 0,3 %
eigene Ergebnisse	- 1,2 %

Der Anteil mit dem Befund Pap. III beurteilten Abstriche beträgt im eigenen Material 86 %. Die "falsch positiven" Befunde beinhalten auch alle Abstriche, bei denen keine Kontrolle möglich war. Obwohl das fast 50 % der "falsch positiven" Abstriche waren, ist das Ergebnis von 1,2 % ein sehr gutes.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Für die statistische Auswertung lagen 37463 cytologische Präparate von 32046 Patientinnen zu Grunde, die aus dem Zeitraum Januar 1958 - Dezember 1962 stammten.

Wir fassten die Gruppen Pap.I + II als unverdächtig (negativ), die Gruppen Pap.IV + V als verdächtig (positiv) zusammen. Die Gruppe Pap.III wurde als zweifelhaft bezeichnet.

Unverdächtige Befunde hatten 31119 Patientinnen

zweifelhafte	"	"	521	"	(1,6 %)
--------------	---	---	-----	---	---------

verdächtige	"	"	406	"	(1,3 %)
-------------	---	---	-----	---	---------

927 (= 2,9 %) Patientinnen hatten einen zweifelhaften bzw. verdächtigen cytologischen Befund.

Alle Fälle, bei denen der cytologische nicht mit dem histologischen Befund übereinstimmte, wurden kontrolliert. Bei der Durchsicht der cytologischen Präparate wurde die Zahl der Fehler durch den Untersucher festgestellt. Wir haben für die Cytologie die ursprünglichen unkorrigierten und für die Histologie die korrigierten Befunde gewertet.

Bei 15 histologischen Präparaten, die vorher als unverdächtig bewertet wurden, fanden wir bei der Durchsicht

10 mal ein gesteigert atypisches Epithel und

5 mal ein einfaches atypisches Epithel.

12 histologisch unverdächtige Präparate wurden nachgeschnitten. Dabei ergaben sich 3 Präparate mit einem einfach atypischen Epithel.

Die cytologische Treffsicherheitshöhe beträgt bei den gefundenen

Collumcarcinomen	-	92,9 %
------------------	---	--------

Corpuscarcinomen	-	75 %
------------------	---	------

gesteigert atyp. Epithelien	-	92,8 %
-----------------------------	---	--------

einfach atyp. Epithelien	-	95,7 %
--------------------------	---	--------

Treffsicherheit der ausschließlich durch die Cytologie entdeckten Carcinome oder Atypien:

TABELLE 17

	Coll. Ca	gest. atyp. E.	einfach atyp. E.	Corpus Ca
<u>cytol. Erfolgsquote</u> <u>= präklinisch</u>	60			
nur cytol. entdeckt	60	63	69	7
auch kolposk. entd.	28	25	14	-
<u>cytol. Abklärung</u> (klinisch verdächtig, wie Blutung + makroskopisch verdächtig)	115	37	29	11
<u>cytologische</u> <u>Ergänzungsuntersuchung</u>	45	3	-	6
Summe	248	128	112	24
präklinische Befunde	88 (35 %)	88 (69 %)	83 (74 %)	7
bezogen auf die Gesamtzahl der Pat.	0,3 %	0,3 %	0,3 %	0,02 %

Wir fanden 396 als "falsch positiv" beurteilte Befunde. Bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen sind das 1,2 %. Bei der Hälfte der "falsch positiven" Abstriche war keine Kontrolle möglich. Legt man nur die Pap. IV + V-Befunde zu Grunde, so beträgt der Prozentsatz der "falsch positiven" nur 0,09 %.

Unter 31119 cytologischen unverdächtigen Befunden waren:

	Prozent der "falsch negativen Befunde in Beziehung zu gefundenen Carcinom oder Atypien gesetzt	davon Fehler der Methode
19 Collumcarcinome	7,1 %	4,9 %
8 Corpuscarcinome	25 %	22 %
10 gesteigert atyp. E.	7,8 %	4,4 %
9 einfach atyp. E.	8,0 %	3,6 %

Mit 7,8 % "falsch negativen" Befunden beim gesteigert atypischen Epithel ist unser Ergebnis um die Hälfte besser verglichen mit anderen Untersuchungsstellen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Berger, J.: Schweiz.med.Wochenschrift 84, 860 (1954).
2. Burghardt, E.: "Ergebnisse der Früherfassung des Collumcarcinoms mittels Cytologie und Kolposkopie an der Universitätsfrauenklinik Graz 1954".
Archiv der Gynäkologie 187, 623 (1956).
3. Burns, L.E., Hartung, Brittingham:
Arch.Pathol. 699 (1950).
4. Claus, J. und Platen, A.:
"Arbeitsweise und Ergebnisse einer der Klinik angeglieder-
ten cytologischen Untersuchungsstelle".
Zentralblatt für Gynäkologie 83, 84, 89 (1961).
5. Cramer, H.: Medizinische Klinik 642 (1954).
6. Graham, R., Meigs, J.V.:
Amer.J.Obstetr.Gynec.1949, 843.
7. Hecht, E.L.: Amer.J.Obstetr.Gynec.1952, 81.
8. Janisch, H. und Kremer, H.:
"Die cytodiagnostischen Ergebnisse im Rahmen der Carci-
nomsuche an der I. Universitätsfrauenklinik Wien (Juli 56 -
Dez.58)".
Der Krebsarzt 9, 350 (1959).
9. Limburg, H.: "Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms".
3.Auflage, Stuttgart 1956.
10. Mestwerdt, G.:
"Atlas der Kolposkopie",
2.Auflage, Jena 1953.
11. Meyberg, J.: "Ergebnisse und Erfahrungen des cytologischen Zentrallabors
Dortmund 1959 - 1960.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1960.
12. Muth, H.: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 10, 907 (1955).
13. Siegel, P.: "Weitere cytologische Untersuchungsergebnisse beim Uterus-
carcinom an der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppen-
dorf."
Med.Klinik 1955, 243.

14. Soost, H.J.: "Was leistet die gynäkologische Cytodiagnostik in der Krebsfährstensuche und in welchem Umfang kann' der in der Praxis tätige Arzt sich ihrer bedienen?".
Verlag Hans Zauner, Dachau 1961, 18.
15. Stoll, P., Bach, H.B. und Rhiem, L.:
"Cytologische Carcinomsuche in der gynäkologischen Poliklinik".
Deutsche Med. Wschr. 80, 4, 12, 14 (1955).
16. Stüper, P.: "Kritik an Erfolgsstatistiken über die Früherfassung der Col-
lumcarcinome durch die Cytodiagnostik".
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 7, 606 (1955).
17. Walz, W.: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 18, 242 (1958).

Herrn Professor Bickenbach und Dr. Soost möchte ich
für die Überlassung des Themas und alle Hilfe während
der Durchführung der Arbeit danken.

LEBENS LAUF

Am 8. Februar 1938 wurde ich, Barbara Ovadya, als drittes Kind des Dr. med. Erwin Kulcke und seiner Ehefrau Hildegard in Dresden geboren. 1946 verstarb mein Vater. Im Juli 1956 legte ich die Reifeprüfung an der Kreuzschule zu Dresden ab. An der Humboldt-Universität in Berlin begann ich im September mit dem Studium der Medizin. Nach unserer Flucht 1958 zogen wir nach Kiel. Im Frühjahr 1959 bestand ich dort meine ärztliche Vorprüfung. Im Juli 1962 legte ich mein medizinisches Staatsexamen an der Christian-Albrecht Universität in Kiel ab. Anschliessend zog ich nach München und heiratete im Sommer 1963.

Im Februar 1965 erhielt ich meine Approbation.

